Münster 1936 No 120 Med DiSS

Aus dem Pathologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westf.
Direktor: Prof. Dr. Klinge

Beitrag zur experimentellen Erzeugung der Glomerulonephritis

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde einer Hohen
Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster / Westf.

Vorgelegt von
Menta Hensen
aus Münster (Westf.)

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Mediziniſchen Fakultät
der Weſtfäliſchen Wilhelms-Univerſität Münſter / Weſtf.

Dekan:
Prof. Dr. Klinge

1935

Berichterſtatter:
Prof. Dr. Klinge

Beitrag zur Experimentellen Erzeugung der Glomerulonephritis.

Ueber die Aetiologie der Glomerulonephritis herrscht noch in vielen Punkten Unklarheit. Daß u. a. Bakterien und deren Gifte, in erster Linie Streptokokken, ursächlich in Frage kommen, ist wohl allgemein anerkannt. Die Frage nach der Art und Weise ihres Angreifens aber ist nicht geklärt. Es steht nicht fest, ob die Glomerulonephritis entsteht, primär durch eine Veränderung des vas afferens, wie Volhard, Aufrecht, und Kuczinsky es annehmen; oder ausgehend von Veränderungen am Glomerulus selbst, wie es von Löhlein, Fahr, Herxheimer, Langhans, Groß, und Hückel angenommen wird. Diese beiden Ansichten, so grundverschieden sie einen erst anmuten mögen, haben aber anscheinend in den letzten Jahren ihren gemeinsamen ätiologischen Faktor gefunden, und zwar in Gestalt des Begriffs der hyperergischen Entzündung. Volhard hat als erster ausgesprochen, daß die Glomerulonephritis allergisch bedingt sei, und daß sie entstände durch einen Gefäßspasmus im vas afferens. Letterer hat an den Nieren anaphylaktischer Frösche nach Bestreuen funktionstüchtiger Glomeruli mit dem Serum der Vorbehandlung Stase, Leerlaufen, und dann wieder einsetzende neue normale Durchströmung der betreffenden Glomeruli beobachtet. Und in jüngster Zeit hat Masugi bei Kaninchen mit spezifischem, über Enten gegangenem Antinierenserum, also auf dem Boden der Antigen-Antikörperreaktion, eine Glomerulonephritis erzeugt, die in all ihren Bildern dem entspricht, was uns als Glomerulonephritis beim Menschen bekannt ist.

Unter den mannigfaltigen Versuchen, experimentell eine Glomerulonephritis zu erzeugen, sind noch einige erwähnenswert: Gino Patrassi hat durch intravenöse Injektion von Diphterietoxin eine toxische umschriebene Glomerulonephritis

erzeugt, die der durch Uran, Schlangengifte u. a. hervorgerufenen ähnlich ist. Kuczinsky sah, daß Sreptokokkenhautherde Nierenveränderungen hervorrufen, er sah Endothelschwellung und -zerfall, reaktive Epithelveränderungen und secundäre Vermehrung der zelligen Elemente in den Schlingen. Er führt die Erscheinungen auf die phagocytäre Tätigkeit der Schlingenendothelien zurück. Der Grad der Veränderungen hängt ab von der Menge der Keime und der Reaktionsfähigkeit des Gewebes. Hückel erzeugte bei Kaninchen eine Glomerulonephrose (keine exsudativ-entzündlichen Processe) durch mehrmalige subcutane und intravenöse Injektionen von Streptokokkentoxin. Domagk und Neuhaus erzeugten durch unmittelbares Einspritzen von Staphylokokken in die Kaninchenniere eine Glomerulonephritis, die nicht vollständig, aber doch annähernd der menschlichen Glomerulonephritis vergleichbar ist.

Dibbelt sah bei Mäusen und Meerschweinchen, die durch Hühnercholera und Milzbrand hervorgerufene septikämische Processe aufwiesen, Glomerulonephritische Veränderungen an den Nieren. Dake sah nach Verwendung von Typhustoxin bei Kaninchen exsudative und regressive Veränderungen an den Glomeruli.

Durch die allgemein anerkannt schwierige Beurteilung der Befunde bei Glomerulonephritis, besonders in ihren frühesten Stadien, ist es leicht erklärlich, daß gleiche Erscheinungen von verschiedenen Beobachtern nicht nur verschieden beurteilt, nein, sogar verschieden gesehen werden. Sollten nicht überhaupt das von Kuczinsky beschriebene Ringödem am vas afferens und die von Hückel beschriebene Quellung des Glomerulus, die von Vaubel beschriebene fibrinoide Verquellung von Intima und Media der Kranzgefäße des Herzens bei mit Pferdeserum subcutan sensibilisierten Kaninchen, die von Nieberle beschriebene Verquellung der Arterien bei chronischem Hautrotlauf des Schweins, und die von Metz bei dem Versuch, durch Sreptokokkeninfektionen bei Ratten experimentell eine Periarteriitis nodosa zu erzeugen, beschriebene Hyalinisierung der Gefäßwände identisch sein? Und sollte nicht für all diese Vorgänge die Umstimmung des reaktionsfähigen Gewebes ursächlich sein? Das wäre wohl möglich anzunehmen, wenn man alles zusammenträgt, was heute über allergische Reaktionen bekannt ist, jedenfalls das, was die allgemeine Allergie betrifft. Die Frage nach den spezifischen Organgiften steht noch sehr im Dunkel, denn in jedem Organextrakt sind Bestandteile des Gefäßsystems enthalten. Technisch läßt sich eben ein Extrakt aus gleichartigen Zellen (die Gewebskultur ausgenommen) gar nicht herstellen.

Fragestellung:

Um nun die Frage nach der Pathogenese der Glomerulonephritis weiter zu klären, haben wir uns folgende Fragen gestellt:

1. Wie lange sind direkt in die Blutbahn des Kaninchens eingebrachte Streptokokken noch im Blut und in Körperzellen nachweisbar?
   a) beim unvorbehandelten Tier,
   b) beim sensibilisierten Tier.
2. Sind die Streptokokken auch in der Niere nachweisbar?
   a) beim unvorbehandelten Tier,
   b) beim sensibilisierten Tier.
3. I. Wie reagiert die Kaninchenniere des unvorbehandelten und des sensibilisierten Tiers auf die Streptokokken?
   Und
   II. im Gegensatz dazu auf Caseosan? Und
   III. auf gemischte Streptokokken-Caseosanbehandlung?
   a) bei intravenöser Zufuhr,
   b) bei Injektion in die Carotis,
   c) bei Injektion in die Nierenarterie,
   d) bei Injektion in den linken Ventrikel.
4. Wie verhalten sich mit artfremden Sera einmalig und mehrmalig behandelte Kaninchennieren?
   a) bei Behandlung mit Pferdeserum.
   b) bei Behandlung mit Schweineserum.

Methodik:

Der verwandte Streptokokkenstamm war hämolytisch und wurde gezüchtet aus einer letal verlaufenen Streptokokkensepsis eines Reichswehrangehörigen, auf Kaninchenblutagarplatten (5%ig) täglich überimpft, und einige Male machte er eine Tierpassage (Kaninchen) durch. Die Streptokokken wurden in steriler Ringerlösung aufgeschwemmt. Um die Quantitäten der verwandten Bakterien einigermaßen kontrollieren zu können, wurde während des ganzen Versuchs die selbe Platinöse gebraucht. Die Sera wurden steril aufbewahrt und vor jedem Versuch auf Verunreinigungen untersucht. Im ganzen waren 32 Tiere im Versuch. Die Operationen wurden unter aseptischen

Kautelen durchgeführt. Als Narkosemittel wurde Urethan verwandt, das je nach Bedarf in Mengen von 12 bis 25 ccm intravenös injiciert wurde. Die Tiere starben entweder spontan, oder sie wurden durch Nackenschlag und nachfolgende Ausblutung aus den eröffneten Carotiden getötet. Eine gute Beobachtung ermöglichte jeweils die sofortige Section des Tieres und die Fixierung derOrgane der spontan gestorbenenTiere.DieOrgane wurden teils in Groß'scher Flüssigkeit, teils in 4%igem Formalin fixiert. Es wurden dann teils Paraffin- teils Gefrierschnitte hergestellt. Zum Kokkennachweis in den Organen wurden die Gramfärbung und die Cresylviolettfärbung angewandt. Zur Darstellung der Organveränderungen wurden die Hämatoxilin-Eosinfärbung, Fettfärbung, van Gilsonfärbung, die Eisenreaktion und die Oxydasereaktion benutzt.

Um die Frage nach der Zeitdauer des Verbleibens der Streptokokken im Kaninchenorganismus zu klären, wurden Kaninchen einmalig steigende Streptokokkendosen intravenös oder in die Carotis injiziert und diese Tiere nach 1, 2, 4, 5, 10, 15, 20 Minuten getötet. Es zeigte sich, daß die Kokken, in mäßigen Mengen injiziert (12 Oesen), schon nach einer Minute nicht mehr im Blut, weder bei der Untersuchung frischer Abstriche, noch beim Ausstrich auf Blutplatten, nachweisbar sind. Bei der histologischen Untersuchung der Organe fanden sich Kokken vorwiegend in den reticulo-endothelialen Zellen der Leber und Milz, vereinzelt aber auch in der Lunge, in Knochenmark, Herzmuskel, Niere und Gehirn phagocytiert. Anders verhielten sich Tiere, die mit Streptokokken intravenös mehrmals vorbehandelt, dann nach der Erfolgsinjektion, die entweder intravenös oder in die Carotis stattgefunden hatte, in den gleichen Zeitabständen wie die unvorbehandelten Tiere getötet wurden. Bei ihnen waren Kokken zwar im Blut auch nicht nachweisbar, aber die Phagocytose in den Organendothelien bot ein ganz anderes Bild. Im Gegensatz zu den unvorbehandelten Tieren, hatten bei den sensibilisierten Tieren die Endothelien der Lunge stark phagocytiert und in absteigendem Maße (aber auch erhöht gegenüber den unvorbehandelten Tieren) die Endothelien der Niere, des Knochenmarks, des Herzmuskels und des Gehirns. Dieses Verhalten des R. E. S. ist von D o m a g k bei Streptokokkeninfektionen und von K l o s t e r m e y e r nach intravenöser Injektion von Staphylokokken an Mäusen und von anderen beschrieben worden und hinlänglich bekannt.

Was die zweite Frage betrifft, so ist sie schon mit der ersten beantwortet worden: die Streptokokken sind auch in der Niere nachweisbar, und zwar liegen sie frei in den Capillaren, frei in

Glomerulusschlingen, und in Leucocyten, Capillarendothelien, und Glomerulusendothelien phagocytiert. Die Kokken müssen bei unvorbehandelten Tieren in sehr großen Mengen injiciert werden (2 Platten), um überhaupt in der Niere nachweisbar zu sein. In der Niere des sensibilisierten Tieres sind hingegen schon bei Zufuhr von kleineren Mengen (12 Oesen) Kokken nachweisbar. Das erklärt sich aus der schon oben erwähnten, durch die Sensibilisierung erhöhten, phagocytären Eigenschaft der Nierencapillarendothelien.

Um nun die Art der Reaktion der Kaninchenniere auf die Streptokokken studieren zu können, wurden folgende Versuchsanordnungen getroffen:

1. Es wurden Tiere intravenös mit Streptokokken vorbehandelt, die Erfolgsinjektion von Kokken fand in die Arteria carotis statt.

2. Es wurden Tiere intravenös mit Kokken behandelt.

3. Es wurden einem Tiere intravenös und dann intracardial Kokken injiciert.

4. Es wurden Tieren Kokken subcutan und intravenös und Caseosan subcutan injiciert.

5. Es wurden Tiere intravenös mit Caseosan vorbehandelt, die Erfolgsinjektion von Kokken fand in die Carotis statt.

6. Es wurde Tieren subcutan Caseosan und intravenös Kokken injiciert, die Erfolgsinjektion von Kokken fand in die Arteria renalis statt.

7. Es wurden Tiere mit Caseosan vorbehandelt, die Erfolgsinjektion von Caseosan fand in die Arteria renalis statt.

Beispiel zu Nr. 1: Tier Nr. 11 ♂ ausgewachsen.

14. 6. 33: 2 Oesen einer 24 stündigen, auf rohem Kaninchenblutagar gezüchteten Streptokokkenkultur, aufgeschwemmt in steriler Ringerlösung und abgetötet, intravenös. 18. 6. 33: 4 Oesen Streptokokken, abgetötet, intravenös. 22. 6. 33: 4 Oesen Str. intravenös. 5. 7. 33: Erfolgsinjektion. 12 ccm Urethan intravenös. Nach Freilegung und oberer Unterbindung der linken Carotis werden 10 Oesen Str. in die Carotis cardialwärts injiciert. Dann wird die Carotis auch proximal unterbunden. Primäre Wundheilung. 9. 7. 33: Tod des Tieres. Die Section ergab außer ein paar trüben Stellen an der Zwerchfellfläche der Leber und einer beiderseitigen glasigen Beschaffenheit der Nierenrinde keine Besonderheiten. Histologisch: Nieren: Schlingenendothelien geschwollen. Manchmal Wucherung der Kapsel. Häufig Exsudat in den Kapseln. An vielen Stellen sind Schlingen mit

der Kapsel verklebt. Glomeruli sämtlich stark bluthaltig. Ganz vereinzelt Verfettung von Kanälchenepithelien. Gefäße nicht verändert. Durchschnittlich 2 Leucocyten im Glomerulus. Gehirn: Lymphocyteninfiltrat am Ende des Vorgerhorns des Seitenventrikels im Stirnhirn. Leber: In großen Bezirken sind die Leberzellbalken trübe und ohne Zellgrenzen, die Kerne sind gut erhalten. Geringe perivasculäre lymphocytäre Infiltrate. Milz: Wucherung der Reticulumzellen. Kapsel und Gefäßwände sehr dick. Keine Verfettung der Gefäßwände. Lunge: Die Alveolarsepten sind geschwollen. Die Capillaren enthalten zahlreiche Erytrocyten und Lymphocyten, wenig Leucocyten. Viele Alveolen sind mit den gleichen zelligen Bestandteilen ausgefüllt. Herzmuskel o. B. Querstreifung vorhanden.

Beispiel zu Nr. 2. Tier 17 ♀ ausgewachsen.

19. 7. 33: 2 Oesen Str. abgetötet in Ringerlösung intravenös. 24. 7. 33: 4 Oesen Str. abgetötet in Ringerlösung intravenös. 13. 8. 33: Tod (spontan). Section: kein Befund. Histologisch: Nieren: Viele Glomeruli stark bluthaltig. Bei einzelnen auch Erytrocyten und Fibrin im Kapselraum. Die meisten Glomeruli haben geschwollene teils gewucherte Kapseln, zusammengedrängte verklebte Schlingen und einzelne großen Kernreichtum der Schlingen. Die Schlingendothelien sind geschwollen. Stellenweise Verfettung von Kanälchenepithelien. In vielen Glomeruli bis zu 8 Leucocyten, in anderen weniger. Sehr viele Leucocyten in den Capillaren. Intima und Media der Arteriolen gequollen. Milz: Wucherung der Reticulumzellen. Keine Verfettung der Gefäßwandzellen. Uebrige Organe o. B.

Beispiel zu Nr. 3: Tier 10 ♂ ausgewachsen.

7. 6. 33: 2 Oesen Strektokokken abgetötet in Ringerlösung intravenös. 10. 6. 33: 2 Oesen Str. abgetötet intravenös. 14. 6. 33: 2 Oesen Str. intravenös. 18. 6. 33: 2 Oesen Str. intravenös. 22. 6. 33: 2 Oesen Str. intravenös. 27. 6. 33: 2 Oesen Str. intravenös. 14. 7. 33: 10 Oesen Str. intracardial (linker Ventrikel). 5 ccm Ringerlösung nachinjiciert. 20. 7. 33: 15 Oesen Str. intracardial. 30. 7. 33: 20 Oesen Str. intracardial. 13. 8. 33: Tötung des Tieres durch Nackenschlag und Ausblutung aus den Carotiden. Section: Im Herzbeutel reichlich trübe Flüssigkeit. Im linken Herzmuskel kleine, gut verheilte Narben. Nieren beide äußerlich o. B. auf der Schnittfläche von trübem, glasigem Aussehen. Milz: groß, hart und von hellroter Farbe. Die übrigen Organe o. B. Histologisch: Nieren: Glomeruli vergrößert und geschwollen, baß gebläht, Schlingen verklebt, untereinander und mit der Kapsel. Manchmal Exsudat in der Kapsel, Kapselepithel

manchmal geschwollen. Stellenweise Ablösung von Kapselepithelien. Glomeruli sehr zellreich (Epithelien und Lymphozyten). Durchschnittlich zwei Leukozyten im Glomerulus. Leber starke perivasculäre lymphocytäre Infiltrate. Milz: verdickte Kapsel und Trabekel. Starke Wucherung der Reticulumzellen. Manche Gefäße zeigen verfettete Intima. Uebrige Organe o. B.

Beispiel zu Nr. 5: Tier Nr. 12 ♀ ausgewachsen.

14. 6. 33: 0,5 ccm Caseosan intravenös. 18. 6. 33: 0,5 ccm Caseosan intravenös. 22. 6. 33: 0,5 ccm Caseosan intravenös. 27. 6. 33: 0,5 ccm Caseosan intravenös. 30. 6. 33: 0,5 ccm Caseosan intravenös. 4. 7. 33: 10 ccm 20%iges Urethan intravenös. 10 Oesen Str. in Ringerlösung in die linke Carotis injiciert. 10. 7. 33: Tod spontan. Section: Nieren: Außer stark glasig aussehendem Mark keine Besonderheiten. Herz: Mediastinitis, Pericarditis. Lunge: Infarkte rechts. Uebrige Organe o. B. Ausstrich von Blut aus Herz und Milz auf Blutplatte negativ.
Histologisch: Niere: In den Glomerulusschlingen lange, ausgezogene Kerne. Vielfach Verklebung von Schlingen und Kapsel. Häufig Kapselwucherung. Verschiedene Glomeruli hyalin entartet. Ablösung und feintropfige Verfettung von Kanälchenepithelien. Perivasculäre Rundzelleninfiltrate. Milz: Wucherung der Reticulumzellen. Keine Verfettung der Gefäße. Herzmuskel: Kleine Infiltrate und Abscesse. Membranöse Pericarditis; in der Membran Kokkenkolonien. Lunge: Mehrere kleine Infarkte, teils abscedierend. Leber: Geringe perivasculäre Infiltrate und Schwellung der Sternzellen. Uebrige Organe o. B.

Beispiel zu Nr. 6: Tier Nr. 21 ♂ ausgewachsen.

4. 7. 33: 0, 25 ccm Caseosan subcutan. 7. 7. 33: 4 Oesen Str. abgetötet in Ringerlösung intravenös. 12. 8. 33: 20 ccm Urethan intravenös. 15 Oesen Str. in 4 ccm Ringerlösung in die linke Nierenarterie injiciert. Bei der rechten Niere mußte die Operation wegen Mißlingens der Injection abgebrochen werden. 27. 8. 33: Tod. Section: Nieren: Rechts: Kapsel verklebt und eitrig infiltriert. Auf der Schnittfläche von glasigem Aussehen. Links: Schnittfläche von glasigem Aussehen, sonst o. B. Uebrige Organe zeigen keinen path. Befund.

Histologisch: Rechte Niere: Keine Kokken nachweisbar. Glomeruli große blasige Endothelkerne, wenig Leucocyten. In einzelnen Kapselräumen Exsudat. Hyaline Massen in zahlreichen atrophischen Harnkanälchen. Teilweise hyaline Verquellung der Arteriolenintima. Die Epithelien der Harnkanälchen, vorwiegend der geraden, sind verfettet. Die membrana propria des Kapselepithels ist gequollen. Linke Niere: In vereinzelten Glomeruli

Kokkenembolien. Interstitielle Herdnephritis. Vereinzelte gerade Harnkanälchen sind mit Kokkenzylindern ausgegossen. In den meisten Glomeruluskapseln Exsudat. Bei manchen Verlust des Kapselepithels, bei manchen Wucherung und beginnende Hyalinisierung. In andern Gebieten sind die Glomeruli sehr zellreich: große blasige Endothelkerne, Leucocyten und Rundzellen. Die Epithelien der Tubuli zeigen trübes, verwaschenes Aussehen ohne Zellgrenzen. Die Epithelien der Harnkanälchen sind verfettet, in einzelnen Glomeruli starke Kapselblutungen. Lunge: Fast alle Alveolen voll von Erytrocyten, dazwischen einige Leucocyten, von denen einige Kokken phagocytiert haben. Selten finden sich Kokken in den Alveolarendothelien. Verbreiterung der Septen. Leber: Verschiedene Läppchen zeigen schwache Kernfärbung. In diesen Bezirken sind die Kerne teils geschwollen, teils verschwommen. Zentrale Läppchenverfettung. Milz: Starke Vermehrung der Reticulumzellen. Viel Hämosiderinpigment in den Sinus.

Linke Niere (Fortsetzung) blutleere Schlingen, viele Leucocyten.

Beispiel zu Nr 7. Tier Nr. 20 ♂ ausgewachsen.

24. 7. 33: 0,5 ccm Caseosan subcutan. 30. 7. 33: 0,5 ccm Caseosan subcutan. 7. 8. 33: 0,5 ccm Caseosan subcutan. 12. 8. 33: 0,5 ccm Caseosan subcutan. 26. 8. 33: 30 ccm Urethan intravenös. 9,5 ccm Caseosan in 4 ccm Ringerlösung in die linke Nierenarterie injiziert.

23. 9. 33: Tötung des Tieres. Die Sektion ergab keinen path. Befund. Histologisch: Rechte Niere: Lymphocytäre kleinste Infiltrate im Interstitium. Wucherung des Zwischengewebes. Manchmal Exsudat in den Glomeruluskapseln, manchmal Schlingen-Kapselverklebung, manchmal Kapselwucherung. In den Kanälchen mit Eosin sich rot anfärbende Massen. Durchschnittlich 2 Leukocyten im Glomerulus. Linke Niere: wie die rechte, nur sind die Befunde ausgesprochener. Die Membrana propria fast aller Glomeruluskapseln ist stark gequollen. Leber: größere und kleinere lymphocytäre, perivasculäre Infiltrate. Trübe Schwellung des Parenchyms. Milz: Wucherung der Follikel. Starke Wucherung der Retikulumzellen. Herzmuskel: Geringgradige Rundzelleninfiltrate im Interstitium. Lunge: Vermehrung des perivasculären Lymphgewebes.

Wir sahen also, wie aus den Versuchsprotokollen hervorgeht, in wechselndem Maße Endothelschwellung (Endothelwucherung ist fraglich, da naturgemäß bei geschwollenen Endothelien mehr Kerne auf der Schnittfläche erscheinen, als es beim normalen

Glomerulus der Fall ist.) Exsudat, bestehend aus homogenen Massen, Erytrocyten, Epithelien in den Kapseln, Kapselwucherung oder nur Verdickung der Membrana propria. Nur in einzelnen Fällen waren die Leucocyten in den Glomeruli vermehrt. Kokken wurden entweder garnicht, oder in seltenen Fällen sehr spärlich, oder manchmal als Emboli in großen Haufen, die Glomerulusschlingen verstopfend, und in ihrer Umgebung Nekrose verursachend, gefunden.

Es wurden also Tiere in wechselnden Mengen und Zeiträumen teils nur mit Streptokokken, teils nur mit Caseosan, teils mit Streptokokken und Caseosan behandelt. Die Injektionen erfolgten entweder intravenös oder intracardial oder in die Carotis oder in die Nierenarterie. Wir unternehmen die, eigentlich durch das Trauma der Operation schon schädlich wirkende Injektion in die Nierenarterie, weil bei den 3 anderen Methoden die Kokken entweder garnicht, oder nur vereinzelt in den Nieren nachweisbar waren. Ausgehend von den ersten Versuchen, bei denen nach einer Minute injicierte Kokken auch im Blut von sensibilisierten Tieren nicht mehr nachweisbar waren, nahmen wir an, daß die Kokken, in großer Entfernung von den Nieren injiciert, im strömenden Blute so verändert würden, daß sie ihre Einwirkung auf die Nieren garnicht mehr entfalten können. Daß man aber so die Frage nach der Genese der Streptokokkenglomerulonephritis nicht klären kann, beweist die Tatsache, daß auch bei den Tieren, die nur intravenös mit Kokken behandelt waren, glomerulonephritische Veränderungen der Nieren sich zeigten. Auch bei diesen Tieren waren die Kokken kurz nach der Injektion bereits aus dem Blut verschwunden. Die so schnell aus dem Blut verschwindenden Kokken, die für die Glomerulonephritis ursächlich in Frage kommen, könnten entweder augenblicklich im Organismus phagocytiert oder im strömenden Blute vernichtet worden sein. Daß dabei ihre Ectotoxine und, da die Keime ja vom Körper zerstört werden, auch die Stoffe, die bei ihrem Zerfall frei werden und auch vielleicht neu entstehen, das Nierengewebe und speziell seine Glomerulusendothelien reizen, ist leicht möglich, zumal die Versuche von Letterer zeigen, daß die normale Durchströmung der Glomeruli von Fröschen beim Bestreuen mit dem Serum der Vorbehandlung stagniert. Dieser Vorgang würde auch erklären, daß nur beim sensibilisierten Tier eine Glomerulonephritis entstehen kann, und in Analogie dazu die menschliche Glomerulonephritis in einem Organismus entsteht, der schon länger im Kampfe mit Infektionserregern liegt. Vielleicht sind es garnicht die Kokken selbst, die dadurch, daß sie im Glomerulus durch Stagnation

oder Phagocytose festgehalten werden, ihre Wirkung auf ihn auszuüben, sondern nur die im Blute kreisenden Abbau- und Zerfallstoffe, denn es waren selten Kokken in Glomeruli nachweisbar. Das die Wirkung der Kokken spezifisch war, zeigte sich dadurch, daß mit einfacher Caseosanbehandlung weder Schwellung der Endothelien noch erhebliche Exsudate und Kapselwucherungen erzielt werden konnten. Es zeigten sich bei diesen Tieren lediglich eine Wucherung des interstitiellen Bindegewebes und perivasculäre Rundzelleninfiltrate.

Um nun festzustellen, ob die Glomeruli auch bei Serumbehandlung mit Endothelschwellung und Kapselwucherung reagieren, haben wir Kaninchen mit Pferdeserum, andere mit Schweineserum behandelt.

Es wurden Tieren einmalig 2 ccm Pferde- bzw. Schweineserum in die linke Nierenarterie injiciert. Die Tiere wurden nach 7 bzw. 14 Tagen getötet. Die Nieren der mit Pferdeserum behandelten Tiere zeigten keine Veränderungen. Die mit Schweineserum behandelten Tiere zeigten in ihren Nieren große blasige Glomerulusendothelkerne und eine Vermehrung der Lymphocyten im Glomerulus, homogenes Kapselexsudat und aus den gleichen Massen bestehende Zylinder in den Harnkanälchen. Es scheint also, daß Schweineserum im Gegensatz zu Pferdeserum für Kaninchennieren primär toxisch ist. Ob das Kapselexsudat und die Kanälchenzylinder als arteigene, aus den geschädigten Schlingenendothelien ausgetretene Eiweißsubstanz des Kaninchenblutes, oder als ausgeschiedenes Schweineserum anzusprechen ist, war nicht zu entscheiden. Es wäre anzunehmen, daß ersteres der Fall ist, denn bei den mit Pferdeserum behandelten Tieren fanden sich weder Kapselexsudat noch Kanälchenzylinder. Ebensogut könnte aber auch letzteres der Fall sein, denn man könnte sich vorstellen, daß die nicht primär toxische Wirkung des Pferdeserums auf einer schnellen Zerstörung und Entgiftung dieses im Kaninchenorganismus beruht. Dann könnte das Pferdeserums auf einer schnellen Zerstörung und Entgiftung dieses im Kaninchenorganismus beruht. Dann könnte das Pferdeserum im Gegensatz zum nicht zerstörten Schweineserum nicht mehr als Kapselexsudat und Kanälchenzylinder in der Niere erscheinen. Bei allen diesen, einmalig mit artfremden Sera behandelten Tieren, waren in den Nieren weder erhöhte Leukocytenansammlung noch sonstige glomerulonephritische Befunde zu erheben.

Nun wurden Tiere mit Pferde- bzw. Schweineserum (7 X in Abständen von 5 Tagen 2 ccm subc.) sensibilisiert. Die Erfolgsinjektion fand in die Nierenarterie statt. Zwei Tiere starben

während der Erfolgsinjektion im anaphyllaktischen Schock. Aus diesem Grunde wurde die Erfolgsinjektion um einige Tage verschoben. Diese Tiere wurden 5 Tage nach der Injektion getötet. Sowohl bei den im Schock gestorbenen, als auch bei den 5 Tage nach der Erfolgsinjektion getöteten Tieren fanden sich manchmal geschwollene Glomeruli, manchmal Kapselexsudat, homogene, selten mit abgestoßenen Epithelien behaftete Kanälchenzylinder, leichte Verfettung von Tubulusepithelien, Wucherung des interstitiellen Bindegewebes und perivasculäre Rundzelleninfiltrate. Niemals fand sich erhöhte Leukocytenansammlung in den Glomeruli. Diese Nierenveränderungen sind also nicht als Glomerulonephritis anzusprechen.

Zusammenfassend ist folgendes zu sagen:

Die Kokkenphagocytose der Schlingenendothelien der Glomeruli ist beim sensibilisierten Kaninchen gegenüber dem nicht vorbehandelten erheblich gesteigert. Weder bei der Behandlung mit Caseosan- noch Schweine- noch Pferdeserum von sensibilisierten Tieren sind bei den gewählten Dosen Befunde erzielt worden, die sich im Sinne einer Glomerulonephritis deuten lassen. Das häufige Vorhandensein von hyalinen Zylindern in den Harnkanälchen kann durch die Ausscheidung des injizierten Eiweißes bedingt sein. In der Versuchsreihe der Streptokokken- und der kombinierten Streptokokken-Caseosanbehandlung sind Bilder erzielt worden, die ihres Kapselexsudats, ihrer Kapselschwellung und Wucherung wegen vielleicht einen Weg zur Glomerulonephritis zeigen. Diese Methoden, die hier nur in kleinem Maßstab ausgebaut worden sind, würden, weiter variiert, vielleicht zeigen, daß auf diesem Wege eine experimentelle Erzeugung der Glomerulonephritis möglich ist.

Literaturverzeichnis:

Aufrecht, zur Pathologie und Therapie der diffusen Nephritiden. Berlin 1918, Hirschwald.

Dake, P., Beiträge zur Kenntnis der acuten Nephropathien durch Bakterientoxine. Mitt. (Sendai) 1926, Bd. 2, H. 3, S. 435/556.

Dibbelt, W., Arbeiten aus dem path. Inst. Tübingen, Bd. 9, S. 259/1932.

Gerhard Domagk und Carl Neuhaus, Virchows Archiv, Bd. 264, S. 522, 1927.

Domagk, Untersuchungen über die Bedeutung des R. E. S. für die Vernichtung von Infektionserregern. Virchow's Arch. 353, 1924.

Domagk, pathologisch-anatomische Beobachtungen bei der Anaphylaxie. Verhandl. der deutschen path. Ges. 20. Tagung. 1.—3. April 1925.

Fahr, Anatomie des Morbus Brightii. Henke-Lubarsch, VI, 1, 1925.

W. Gross, Frische Glomerulonephritis, Ziegler's Beitr. Bd. 65, 1919.

Herxheimer, über das pathologisch-anatomische Bild der Kriegsnephritis, Deutsche Med. Wochenschr. 1916. Nr. 29—32.

Herxheimer, Nierenstunden II, über Anfangsstadien der Glomerulonephritis. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. Bd. 64.

Hückel, Ziegler's Beitr. Bd. 84, S. 571; Bd. 87, S. 381.

Klostermeyer, Wilh., über Phagocytose in Capillarendothelien, Virchow's Archiv, Sonderdruck aus Bd. 288, 3. (Schluß-)Heft, 1933.

Kuczinsky, Virchow's Arch. 1919, Bd. 227, S. 186.

ders. Krkh. Forschg. 1925. Bd. 1. S. 287.

Kuczinsky u. Dosquet, Krkh. Forschg. 1926, Bd. 3, S. 201.

Letterer, Erich, Centralbl. für allg. Path. Sonderband zu Bd. 58, S. 121, 1933, Festschr. f. M. B. Schmidt.

Löhlein, über die entzündl. Veränderungen der Glomeruli der menschl. Nieren usw. 1906.

Masugi, Matazo, Ziegler's Beitr. Bd. 91, 1933, S. 82.

ders. Bd. 92, 1934, S. 429.

Metz, W., Ziegler's Beitr. Bd. 88, 1932, S. 17/35.

Nieberle, K., Verhandl. d. deutsch. path. Ges. Bd. 26, S. 239, 1931.

Patrassi, Gino, Krkh. Forschg. Bd. 9, 1932, S. 340.

Vaubel, Ziegler's Beitr. Bd. 89, S. 374, 1932.

Volhard, die doppelseitigen hämttogenen Nierenerkrankungen, J. Springer 1918.

Volhard, Krkh. Forschg. Bd. 1, H. 4, 1925.

ders. Handbuch f. Inn. Med. 1931.

Lebenslauf.

Als Tochter des Reg.-Baum. Alfred Hensen und dessen Ehefrau Martha, geb. Gaßmann bin ich Menta Hensen, am 25. VII. 1909 zu Münster Westf. geboren.

Nach dem Besuch der Annette von Droste-Hülshoff-Schule zu Münster, des Lyzeums der Ursulinen zu Haselünne (Emsland) und der Freiherr vom Stein-Schule zu Münster erhielt ich 1929 an der Freiherr vom Stein-Schule mein Reifezeugnis.

Meinem 11-semestrigen Medizin-Studium lag ich ob an den Universitäten Münster, München, Wien und Bonn. Im Dezember 1934 bestand ich an der Universität Münster das medizinische Staatsexamen mit dem Prädikat „Gut".